

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-000765

(43)Date of publication of application : 05.01.1990

(51)Int.Cl. C07C281/16
A61K 31/155
A61K 31/165
A61K 31/33
A61K 31/44
A61K 31/44
C07D213/76
C07D521/00

(21)Application number : 01-006249

(71)Applicant : ONO PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 13.01.1989

(72)Inventor : OUCHIDA SHUICHI
TODA MASANORI
MIYAMOTO TSUMORU

(30)Priority

Priority number : 63 5721 Priority date : 16.01.1988 Priority country : JP

(54) AMINOGUANIDINE DERIVATIVE AND MAILLARD REACTION INHIBITOR CONTAINING THE SAME DERIVATIVE AS ACTIVE COMPONENT

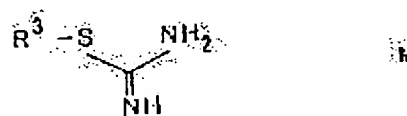
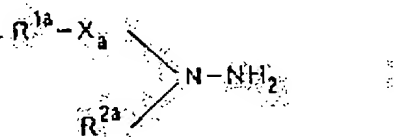
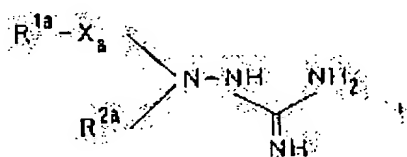
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The compound of formula I (R^{1a} is halogen, 1-4C alkyl, alkoxy, etc.; X_a is single bond, 1-4C alkylene or 2-4C alkenylene; R^{2a} is H, 1-4C alkyl, etc.) and its acid addition salt.

EXAMPLE: 1-Anilinoguanidine sulfate.

USE: A Maillard reaction inhibitor.

PREPARATION: The compound of formula I can be produced by reacting a compound of formula II with a salt of a compound of formula III (R_a is 1-4C alkyl) in water at room temperature to 80° C. The compound of formula I has low toxicity and can be safely used. It is especially useful as a remedy and/or preventive for diseases caused by Maillard reaction of human.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application converted
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of
rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑫ 公開特許公報(A) 平2-765

⑤Int. Cl. ⁵

識別記号

庁内整理番号

④公開 平成2年(1990)1月5日

C 07 C 281/16
A 61 K 31/155
31/165

AED
ABN

6761-4H

✱

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全11頁)

④発明の名称 アミノグアニジン誘導体およびそれらを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤

②特 題 平1-6249

②出 願 平 1 (1989) 1 月 13 日

優先權主張 ③²昭63(1988)1月16日③³日本(JP)③⁴特願 昭63-5721

②発 明 者 大 内 田 修 一 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

②発 明 者 戸 田 正 則 大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会社水無瀬研究所内

⑦出願人 小野薬品工業株式会社 大阪府大阪市東区道修町2丁目14番地

⑦代理人 弁理士 大家 邦久
最終頁に続く

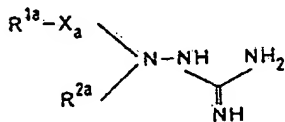
明 細 證

1. 発明の名称

アミノグアニジン誘導体およびそれらを有効成分として含有するメイラード反応阻害剤

2. 特許請求の範囲

1) 一般式



(1A) ¹²

(式中、R^{1a}はハロゲン原子、炭素数1～4個のアルキル基あるいはアルコキシ基、ニトロ基、フェノキシ基、アミノ基、水酸基、または炭素数2～4個のアシルアミノ基1個から3個で置換されているかあるいは置換されていない炭素環または複素環を表わし、

X_a は単結合、炭素数 1~4 個のアルキレンまたは炭素数 2~4 個のアルケニレンを我わし、

R^{1a} と X_a が一緒になって炭素数1~4個のアルキル基を奏わし、

R^{2a}は水素原子、炭素数1～4個のアルキル基またはハロゲン原子、炭素数1～4個のアルキル基あるいはアルコキシ基、水酸基またはニトロ基1個から3個で置換されているかあるいは置換されていないフェニル基を表わす。

ただし、 $-X_a - R^{1a}$ で示される基が、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、3-クロロ-4-メトキシフェニル基、2-メトキシ-5-クロロフェニル基、2, 4-ジメチルフェニル基、2, 3-ジメチルフェニル基、3, 4-ジメチルフェニル基、2, 6-ジメチルフェニル基、2-メチル-6-クロロフェニル基、2-メチル-3-クロロフェニル基、2-メチル-4-クロロフェニル基、3-クロロ-4-メチルフェニル基、2-メチル-5-クロロフェニル基、4-メチルチオフェニル基、2-メトキシ-4-クロロ-5-メチルフェニル基、2-トリフルオロメチル

チルフェニル基および3-トリノルオロメチルフェニル基を表わし、かつR^{2a}が水素原子を表わす化合物を除く。)

で示される化合物、またはそれらの酸付加塩。

2) X_a が単結合である請求項1記載の化合物。

3) R^{1a}中の炭素環がベンゼン環またはナフタレン環である請求項2記載の化合物。

4) R^{1a}が塩素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基またはニトロ基で置換されているか、または無置換の炭素環または複素環である請求項1記載の化合物。

5) R^{2a}が水素原子、メチル基またはフェニル基である請求項1記載の化合物。

6) 化合物が、

1-アニリノグアニジン、

1-(2-クロロアニリノ)グアニジン、

1-(4-クロロアニリノ)グアニジン、

1-(4-フルオロアニリノ)グアニジン、

1-(4-メトキシアニリノ)グアニジン、

X_b は単結合、炭素数 1~4 個のアルキレンまたは炭素数 2~4 個のアルケニレンを表わし、

R^{1b} と X_b が一緒になって炭素数1~4個のアルキル基を表わし、

R^{2b}は水素原子、炭素数1～4個のアルキル基またはハロゲン原子、炭素数1～4個のアルキル基あるいはアルコキシ基、水酸基またはニトロ基1個から3個で置換されているかあるいは置換されていないフェニル基を表わす。）

で示される化合物またはそれらの酸付加塩を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤。

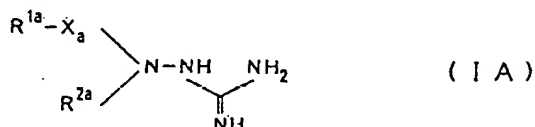
3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は医薬として有用なアミノグアニジン誘導体およびそれらを含む医薬品に関する。

さらに詳しくは、本発明は

1) 一般式



1-(1-ナフチルアミノ)グアニジン、

1-(N,N-ジフェニルアミノ)グアニジン、

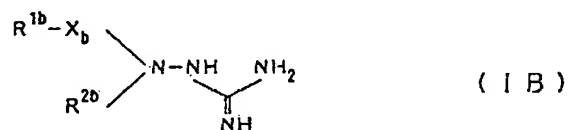
1-(N-メチル-N-フェニルアミノ)グアニジン、

1-(4-メチルアニリノ)グアニジンまたは

1-(2-ニトロアニリノ)グアニジン

である請求項3記載の化合物。

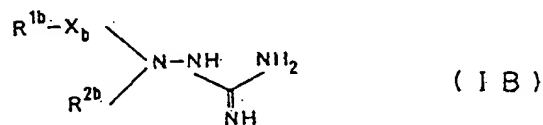
7) - 假式



(式中、R^{1b}はハロゲン原子、炭素数1~4個のアルキル基あるいはアルコキシ基、ニトロ基、フェノキシ基、アミノ基、水酸基、または炭素数2~4個のアシルアミノ基1個から3個で置換されているかあるいは置換されていない炭素環または複素環を表わし、

(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される化合物、および

2) (I A)で示される化合物を含む、一般式



(式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を有効成分として含有するメイラード反応阻害剤に関する。

〔発明の背景〕

1912年、メイラード (Maillard) は、アミノ酸と還元糖の混合溶液を加熱すると褐色に着色する現象に注目して報告した [Maillard, L.C., Compt. Rend. Soc. Biol., 72, 599 (1912)]。そしてこの反応が生体内でも起こりうることを示唆した。

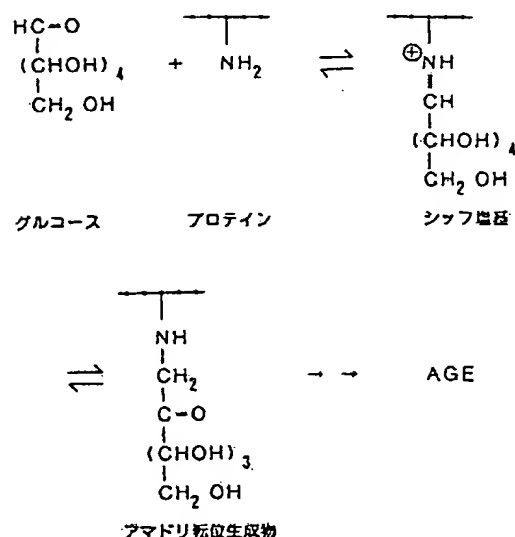
1968年に至り、ラーバー (Rahbar) はヘモグロビンの小成分である HbA_{1c} が糖尿病患者において増加することを報告した [Rahbar, S., Clin. Chim.

Acta., 22, 296 (1968)]。さらにこのHbA_{1c}の化学構造はβ鎖N末端バリンにグルコースがアマドリ (Amadori) 転位した型で結合していること [Koenig, R. J., Blobstein, S. H., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2992 (1977)]、及びこの反応は非酵素的 (nonenzymatic) に起こること [Stevens, V. J., Vlassara, H., Abati, A., & Cerami, A., J. Biol. Chem., 252, 2998 (1977)] などが明らかにされたことによってメイラード反応が生体内で起こっていることが確認された。

メイラード反応は、その初期段階としてまず還元糖とタンパク質のアミノ基がグリコシレーション (glycosylation) を起こし、アマドリ転位生成物を形成することに始まる。これがさらに進行すると架橋重合した化合物 [進行したグリコシル化生成物 (AGEと略記する。)] という。] の溶解度が低下し、プロテアーゼの作用を受けにくくなり、やがて蛍光が発生し、褐色に着色してくる。

AGE生成のメカニズムは種々提唱されているが、例えばブラウリー (Brownlee) らによると以

下の通りである [Brownlee, H. et al., Science, 232, 1629 (1986)]。



メイラード反応は健常人においても見られる現象であるが、血糖値が上昇する糖尿病患者や、代謝回転の遅いタンパク質部位において顕著に見られる。例えば、ヘモグロビンでは糖尿病マウスは

正常マウスの2.7倍のグリコシル化が起こっており [Honniier, V. H. et al., the Maillard Reaction in Foods and Nutrition, ACS Symposium Series, 215, 432, Am. Chem. Soc., Washington, D. C. (1983)]、また血清アルブミンでも糖尿病患者においてはグリコシル化が亢進している [Guthrow, C. E. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 76, 4258 (1979)]。さらにグリコシル化した血清タンパク質をマウスに繰り返し12週間にわたって静注すると典型的な糖尿病性腎臓障害が現われること [Honniier, V. H. et al., Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431 (1982)] が判明している。

眼球レンズのクリスタリンは、いったん生合成されると全く代謝回転しない特殊なタンパク質である。このクリスタリンにおいてグリコシル化が起こると、立体構造に変化が生じ、分子内S-H基に酵素が関与してS-S結合が形成され高分子化することが認められた。ラットの糖尿病性白内障の場合、グルコースとの結合は正常の10倍にも達し、分子内S-S結合も増加する [Honniier,

V. H. & Cerami, A. Clin. Endocrinol. Metab., 11, 431 (1982)]。

クリスタリンのグリコシル化に伴って重合、不溶性化、蛍光発生と黄色～褐色の着色が起こっており、このような変化は加齢によるレンズの変化とよく符合している。 [Chiou, S. H., Chylack, L. T., Jr., Tung, W. H., & Bunn, F., J. Biol. Chem., 256, 5176 (1981)]。

結合組織に存在するコラーゲン、エラスチンはリジンとヒドロキシリジンに富むタンパク質であり、また代謝回転も遅く、腎系球体基底膜、皮膚、腱などでグルコースとの結合物の存在が見いだされており [Honniier, V. H., Stevens, V. J., & Cerami, A., Maillard Reactions in Food, Prog. Food Nutr. Sci., 5, 315, Pergamon Press, London]、血管壁の硬化にも関連があると考えられている [Rose-nburg, H., Hodrak, J. B., Hassing, J. H., Al-Turk, W. A., & Stohs, S. J., Biochem. Biophys. Res. Commun., 91, 498 (1979)]。

また糖尿病性神経疾患の原因として、神経ミエ

リントタンパク質の非酵素的グリコシル化が考えられる [Honniier, V. H. et al., Clin. Endocrinol. Metab. 11, 431 (1982)]。

このように、メイラード反応は糖尿病の種々の合併症だけでなく、加齢（老化）に伴う種々の疾患にも関与しているものと考えられている。

〔従来の技術〕

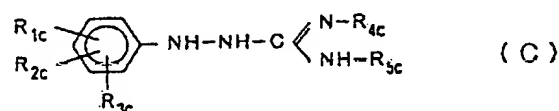
以上のような背景のもとに、最近メイラード反応を阻害する物質の検索が行なわれている。例えば、ブラウリーらはアミノグラニジンがインビトロ (*in vitro*) において、メイラード反応を阻止すること、さらにアミノグラニジンを糖尿病ラットに投与すると動脈壁における AGE (Advanced Glycosylation End products) の生成が抑制されることを示した [Brownlee, H. et al., Science, 232, 1629 (1986)]。そしてその作用メカニズムとして求核性ヒドラジン化合物であるアミノグアニジンのアミノ基（グアニジノ基に結合した）がアマドリ転位生成物中の活性カルボニル基を封鎖し、アマドリ転位生成物がさらに架橋重合

されることを阻止するためであるとしている。

さらに特開昭62-142114号明細書では、アマドリ転位生成物中の活性カルボニル基と反応しうる活性窒素含有基（グアニジノ基に結合したアミノ基）を有する化合物からなる二次グリコシル化最終産物の生成を抑制する組成物が示唆されており、具体的にはアミノグアニジン、 α -ヒドラジノヒスチジンおよびリジンが開示されている。

また、最近、特開昭62-249908号明細書では、コラーゲンの架橋形成を抑制する組成物として具体的に尿素、グアニジン及びその塩が開示された。

また、本発明化合物と構造が同じか、あるいは本発明化合物に構造的に類似する化合物としては、英国特許1259568号明細書に一般式



〔式中、 R_{1c} はニトロ基、アルキル、アルコキシ、

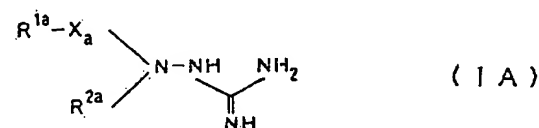
アルキルチオまたはハロアルキルを表わし、 R_{2c} および R_{3c} は同じか異なってもよく、水素原子、ハロゲン、水酸基、アルキル、アルコキシのいずれかを表わし、 R_{4c} および R_{5c} は同じか異なってもよく、水素原子、炭素数3個以上のアルキルのいずれかを表わす。〕

で示される化合物が降圧剤として有用である旨開示されている。この英国特許明細書には、(2, 4-ジメチルアニリノ)グアニジン、(2, 3-ジメチルアニリノ)グアニジン、(3, 4-ジメチルアニリノ)グアニジン、(2, 6-ジメチルアニリノ)グアニジン、(2-メチル-6-クロロアニリノ)グアニジン、(2-メチル-3-クロロアニリノ)グアニジン、(2-メチル-4-クロロアニリノ)グアニジン、(3-クロロ-4-メチルアニリノ)グアニジン、(2-メチル-5-クロロアニリノ)グアニジン、(3-クロロ-4-メトキシアニリノ)グアニジン、(2-メトキシ-5-クロロアニリノ)グアニジン、(2-メトキシ-4-クロロ-5-メチルアニリノ)グアニジン、(2-トリフルオロメチルアニリノ)グアニジン、(3-トリフルオロメチルアニリノ)グアニジン、(4-ニトロアニリノ)グアニジン、(4-メチルチオアニリノ)グアニジンが具体的に記載されている。

〔発明の開示〕

本発明は、

1) 一般式



〔式中、 R^{1a} はハロゲン原子、炭素数1~4個のアルキル基あるいはアルコキシ基、ニトロ基、フェノキシ基、アミノ基、水酸基、または炭素数2~4個のアシルアミノ基1個から3個で置換されているかあるいは置換されていない炭素環または複素環を表わし、

ましい。

一般式 (I A) 及び (I B) 中、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} および R^{2b} 中の置換基、 R^{1a} と X_a 、 R^{2b} と X_b とが一緒になって表わす基および R^{2a} および R^{2b} が表わす炭素数 1~4 個のアルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体基であり、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} および R^{2b} 中の置換基が表わす炭素数 1~4 個のアルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ基およびこれらの異性体基であり、いずれの基でも好ましい。 R^{1a} および R^{1b} 中の置換基はニトロ基、フェノキシ基、アミノ基および水酸基でも好ましく、特に好ましくは塩素原子、フッ素原子、メチル基、メトキシ基およびニトロ基であり、 R^{1a} および R^{1b} が無置換の炭素環および複素環を表わす場合も好ましい。

一般式 (I A) および (I B) 中、 R^{1a} および R^{1b} 中の炭素環とは、一部あるいは全部が飽和していてもよい、単環、二環もしくは三環の炭素数 15 個以下の芳香族環をいう。

ン、フェナントリジン、キサンテン、フェナジン、フェノチアジン環およびこれらの一部または全部が飽和している環が挙げられる。

R^{2a} および R^{2b} 中の置換基は水酸基およびニトロ基でも好ましく、 R^{2a} および R^{2b} は水素原子および無置換のフェニル基でも好ましく、特に好ましい R^{2a} および R^{2b} は水素原子、メチル基及びフェニル基である。

一般式 (I A) および (I B) 中、 X_a および X_b が表わす炭素数 1~4 個のアルキレン基とは、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトリメチレン基およびそれらの異性体基であり、炭素数 2~4 個のアルケニレン基とは、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン基およびそれらの異性体基であり、特に好ましい X_a および X_b は単結合である。

一般式 (I A) および (I B) で示される化合物は、所望により公知の方法で酸付加塩に変換される。酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸

これらの環としては、例えばベンゼン、ナフタレン、インデン、アズレン、フルオレン、フェナントレン、アントラセン、アセナフチレン、ビフェニレン環およびこれらの一部または全部が飽和している環が挙げられるが、特に好ましくはベンゼンおよびナフタレン環である。

一般式 (I A) および (I B) 中、 R^{1a} および R^{1b} 中の複素環とは、一部あるいは全部が飽和していてもよい単環、二環もしくは三環の炭素および異項原子数 15 個以下の複素環をいう。

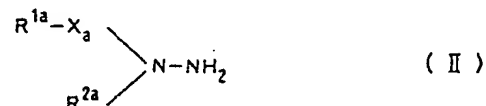
これらの環としては、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、フラザン、ピラン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドリジン、クロメン、キノリン、イソキノリン、キノリジン、プリン、インダゾール、キナゾリン、シンノリン、キノキサリン、フタラジン、アテリジン、カルバゾール、アクリジ

塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。酸付加塩は、一般式 (I A) および (I B) で示される化合物を公知の方法、例えば適当な溶媒中で所望の酸と理論量ずつ反応させることにより得られる。

〔本発明化合物の製造方法〕

一般式 (I A) の化合物は、下記の方法で製造することができるが、英国特許 1259568 号明細書に記載されている方法によっても製造することができる。

一般式 (I A) の化合物は、一般式



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わ

す。)で示される化合物と、一般式



(式中、 R^3 は炭素数 1～4 個のアルキル基を表わす。)

で示される化合物の塩とを水中で室温から 80℃ で反応させることにより製造することができる。

一般式 (I B) の化合物も一般式 (I A) の化合物と同様の方法によって、製造することができる。

[出発物質]

本発明における一般式 (II) および (III) で示される原料化合物および各試薬はすべてそれ自身公知であるか、または公知の方法により製造することができる。

反応生成物は、通常の精製手段、例えば常圧下または減圧下における蒸溜、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速液体クロマトグラフィ、薄層クロマトグラフィ、あるいは、カラム

クロマトグラフィまたは洗淨、再結晶等の方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後行なってもよい。

[効果]

一般式 (I A) および (I B) で示される本発明化合物、およびその酸付加塩は、メイラード反応を阻害するので、様々な糖尿病合併症、例えば冠動脈性心疾患、末梢循環障害、脳血管障害、糖尿病性神経症、腎症、動脈硬化、関節硬化症、白内障および網膜症、また老化により引き起こされる疾患、例えばアテローム性動脈硬化症、老人性白内障および癌の治療および/または予防に有用である。

本発明化合物のメイラード反応阻害作用は以下に述べるスクリーニング系により確認された。

(1) 実験方法

試験管内におけるメイラード反応を抑制する本発明薬剤の効果測定するため、以下の条件で反応を行なった。

100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ウシ血清アルブミン、200mM グルコース、6 mM 試験薬剤を pH 7.38 の 0.5M リン酸塩緩衝液に溶解し、37℃ で 1 週間培養した。

培養後、培養液を同リン酸塩緩衝液にて 100 倍希釈し、励起波長 360 nm、蛍光波長 450 nm で蛍光測定した。

阻害率 (%) は以下の式により算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = \left[\Delta I - \left\{ \Delta I_4 - (\Delta I_1 + \Delta I_2 + \Delta I_3) \right\} \right] / (\Delta I)$$

ΔI_1 : 本発明化合物の蛍光、

ΔI_2 : (本発明化合物 + グルコース) の蛍光、

ΔI_3 : (本発明化合物 + 牛血清アルブミン) の蛍光、

ΔI_4 : (本発明化合物 + 牛血清アルブミン + グルコース) の蛍光、

ΔI : (牛血清アルブミン + グルコース) の蛍光。

(2) 結果

結果を表 I に示す。

表 I


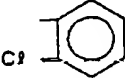
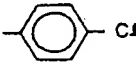
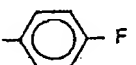
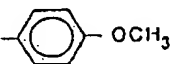
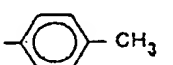

実施例 番 号	$-X_a - R^{1a}$ または $-X_b - R^{1b}$	R^{2a} また は R^{2b}	塩	名 称	阻害% (6mM)
1		H	硫酸塩	1-アニリノグアニジン スルフェート	79
1(a)		H	硫酸塩	1-(2-クロロアニリノ) グアニジンスルフェート	79
1(b)		H	硫酸塩	1-(4-クロロアニリノ) グアニジンスルフェート	100
1(c)		H	硫酸塩	1-(4-フルオロアニリノ) グアニジンスルフェート	100
1(d)		H	硫酸塩	1-(4-メトキシアニリノ) グアニジンスルフェート	100
1(h)		H	硫酸塩	1-(4-メチルアニリノ) グアニジンスルフェート	83
1(j)		H	硫酸塩	1-(3-ニトロアニリノ) グアニジンスルフェート	94

表 I から本発明化合物及びその酸付加塩はメイラード反応阻害作用を有することが理解される。

〔毒性〕

本発明化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として十分安全に使用でき、特にヒトにおけるメイラード反応に起因する疾患の治療および/または予防に有用であることが確認された。

〔投与量〕

一般式 (I A) および (I B) で示される本発明化合物およびその酸付加塩を上記の目的で用いるには、通常全身的あるいは局所的に、経口または非経口で投与される。投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人ひとり当たり、1回につき1mg～1000mgの範囲で1日1回から数回経口投与されるか、あるいは成人ひとり当たり、1回につき0.1mg～100mgの範囲で1日1回から数回非経口投与（好ましくは静脈内投与）される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある

し、また範囲を越えて必要な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、ピル、散剤、顆粒錠剤等が含まれる。このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタゲイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよいし、また2以上の層で被膜してもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような緩衝剤、例えば塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸を含有してもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2868691号及び同第3095355号明細書に詳しく記載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤として

は、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等がある。このような組成物は、さらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは、例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方される外用液剤、軟膏のような塗布剤、直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのベッサリー等が含まれる。

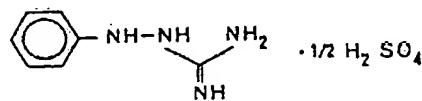
[実施例]

本発明化合物およびその製造方法を以下の実施例により詳述するが、もちろんこれにより本発明が限定されるものではない。

TLCによる分離の箇所に記載されているカッコ内の溶媒は、使用した展開溶媒を示し、割合は体積比を表わす。また、IRはKBr錠剤法で測定している。

実施例1

7-アニリノグアニジンスルフェート



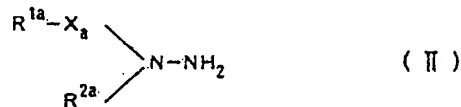
S-メチルイソチオウレア硫酸塩 (2.0 g) の水溶液 (10 ml) にフェニルヒドラジン (1.83 ml) を加えた。混合液を80℃で3時間攪拌した後、室温まで冷却し、減圧下濃縮した。残留物を熱エタノールに溶かし、不溶物を濾去してろ液を濃縮し、結晶を得た。得られた結晶を水にて再結晶し、次の物性値を有する標題化合物 (698 mg) を得た。

TLC: Rf 0.41 (酢酸エチル: 酢酸: 水 = 3:1:1);

IR: ν 3100, 1640, 1590, 1490, 1100, 750, 610 cm^{-1} .

実施例1(a)~1(d)

一般式



(式中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を原料として、実施例1と同様にして、次表IIに示される本発明化合物を得た。

表 II

実施例 番号		名 称	TLC	IR (cm^{-1})
1 (a)	 $\cdot 1/2 \text{H}_2\text{SO}_4$	1-(2-クロロアニリノ) グアニジンスルフェート	R _f 0.82 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 3:1:1)	ν 3600~2400, 1685, 1625, 1490, 1105
1 (b)	 $\cdot 1/2 \text{H}_2\text{SO}_4$	1-(4-クロロアニリノ) グアニジンスルフェート	R _f 0.37 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 30:3:1)	ν 3600~2500, 3450, 3140, 2850, 1660, 1580, 1485, 1100
1 (c)	 $\cdot 1/2 \text{H}_2\text{SO}_4$	1-(4-フルオロアニリノ) グアニジンスルフェート	R _f 0.35 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 30:3:1)	ν 3600~2500, 3480, 3370, 3140, 2850, 1665, 1600, 1505, 1200
1 (d)	 $\cdot 1/2 \text{H}_2\text{SO}_4$	1-(4-メトキシアニリノ) グアニジンスルフェート	R _f 0.16 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 30:3:2)	ν 3600~2500, 3370, 3100, 1660, 1590, 1505, 1240, 1140~ 1030
1 (e)	 $\cdot 1/2 \text{H}_2\text{SO}_4$	1-(1-ナフチルアミノ) グアニジンスルフェート	R _f 0.30 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 30:3:2)	ν 3500~2600, 3460, 1670, 1610, 1395, 1100, 1450
1 (f)	 $\cdot 1/2 \text{H}_2\text{SO}_4$	1-(N,N-ジフェニルアミノ) グアニジンスルフェート	R _f 0.22 (クロロホルム : メタノール = 20:1)	ν 3510, 3400~2700, 2900, 1690, 1585, 1480, 1265, 750

表 II (つづき)

実施例 番号		名 称	TLC	IR (cm^{-1})
1 (g)	 $\cdot 1/2 \text{H}_2\text{SO}_4$	1-(N-メチル-N-フェニル) アミノグアニジンスルフェート	R _f 0.18 (クロロホルム : メタノール = 20:1)	ν 3400~3315, 3210, 3500~2600, 1660, 1595, 1460, 1390
1 (h)	 $\cdot 1/2 \text{H}_2\text{SO}_4$	1-(4-メチルアニリノ) グアニジンスルフェート	R _f 0.15 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 30:3:2)	ν 3600~2500, 1640, 1490, 1250, 1110, 815
1 (i)	 $\cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$	1-(2-ニトロアニリノ) グアニジンアセテート	R _f 0.33 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 30:3:2)	ν 3600~2100, 3340, 1680~1590, 1520, 1400, 1350, 1280, 1140
1 (j)	 $\cdot 1/2 \text{H}_2\text{SO}_4$	1-(3-ニトロアニリノ) グアニジンスルフェート	R _f 0.14 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 30:3:2)	ν 3600~2600, 3460, 3410, 3200, 1675, 1635, 1520, 1350, 1110
1 (k)	 $\cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$	1-(4-ニトロアニリノ) グアニジンアセテート	R _f 0.21 (酢酸エチル : 酢酸 : 水 = 30:3:2)	ν 3600~2200, 3450, 1680, 1595, 1480, 1410, 1335, 1110
1 (l)	 $\cdot \text{H}_2\text{SO}_4$	1-(2-ピリジルアミノ) グアニジンスルフェート	R _f 0.47 (クロロホルム : テトラヒドロフ ラン : 酢酸エチ ル = 30:3:2)	ν 3500~2300, 1680, 1600, 1430, 1050, 950

製剤例

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、
一錠中に50mgの活性成分を有する錠剤100錠を得た。

- ・ 1-アミノノグアニンスルフェート ... 5 g
- ・ 繊維素グリコール酸カルシウム (崩壊剤) ... 0.2g
- ・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) ... 0.1g
- ・ 微結晶セルロース ... 4.7g

特許出願人 小野薬品工業株式会社
代理人 弁理士 大 家 邦 久

第1頁の続き

⑤Int. Cl.³

A 61 K 31/33
31/44

C 07 D 213/76
521/00

識別記号

ADP
ABL
AGZ

序内整理番号

8314-4C
7822-4C

⑥発 明 者 宮 本

積

大阪府三島郡島本町桜井3-1-1 小野薬品工業株式会
社水無瀬研究所内